

TERAPÉUTICA

Ciclosporina A en microemulsión oral en niños con dermatitis atópica extensa

Resumen.—Ciclosporina A es una nueva alternativa terapéutica utilizada en pacientes con dermatitis atópica extensa, tanto en niños como en adultos, con excelente respuesta y tolerancia.

Presentamos 15 pacientes en un intervalo de edad de 4 a 14 años con diagnóstico de dermatitis atópica extensa a quienes se les administró Neoral (una nueva formulación de ciclosporina, en microemulsión oral) a una dosis de 3 a 3,5 mg/día por un período de 1 a 3 meses. Se obtuvo una buena respuesta terapéutica sin efectos secundarios de importancia.

Concluimos que la ciclosporina A en microemulsión es una buena alternativa terapéutica en los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de dermatitis atópica extensa.

Palabras clave: Dermatitis atópica extensa. Ciclosporina. Edad pediátrica.

FRANCISCO GONZÁLEZ OTERO
ELIZABETH DONELLI DE PINEDO
ANA MARÍA SÁENZ DE CANTELE
Unidad de Dermatología Pediátrica.
Servicio de Dermatología.
Departamento de Medicina.
Hospital Universitario de Caracas.
Universidad Central de Venezuela.
Caracas (Venezuela).

Correspondencia:

FRANCISCO GONZÁLEZ OTERO. Hospital
Universitario de Caracas. P. O. Box 61319.
Chacao 1060 Caracas (Venezuela).

Aceptado el 15 de junio de 1999.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es un proceso inflamatorio cutáneo frecuente genéticamente determinado, que ocurre generalmente en la infancia; se caracteriza por prurito intenso, curso crónico y recidivante con frecuentes períodos de exacerbación y presenta una morfología y distribución de las lesiones características (1). La afectación varía desde formas leves a formas intensas de la enfermedad.

El manejo de las formas extensas de la enfermedad es generalmente insatisfactorio a pesar de las múltiples alternativas terapéuticas utilizadas, entre otras, corticoesteroides sistémicos, azathioprina, ciclofosfamida, PUVA, etc.

Ciclosporina A (CyA) es un potente agente inmunosupresor que ha sido utilizado en algunas enfermedades dermatológicas extensas (2), incluyendo dermatitis atópica (3), con excelentes resultados, tanto en edad pediátrica (4, 5) como en adultos (6-8).

Recientemente ha sido desarrollada una nueva formulación que incorpora la ciclosporina en una microemulsión que contiene surfactante, solventes hidrofílicos y lipofílicos, así como etanol, lo que aumenta la biodisponibilidad del fármaco con menos variabilidad en la farmacocinética, lo que permite un mejor manejo de los pacientes, en particular los pacientes pediátricos.

El presente trabajo fue realizado con el propósito de estudiar la eficacia de esta nueva formulación de ciclosporina en un grupo de paciente pediátricos evaluados en la Unidad de Dermatología Pediátrica del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron 15 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica extensa que no habían respondido a múltiples alternativas terapéuticas entre enero de 1994 y diciembre de 1996.

El diagnóstico de dermatitis atópica fue basado sobre criterios estándar (1). Los pacientes estaban en edades comprendidas entre 4 y 14 años, con una superficie corporal afectada de más del 90%, según la regla de los nueve. A todos los pacientes se les realizó historia clínica y exámenes de laboratorio semanalmente que incluían creatinina sérica y control diario de la tensión arterial; se les permitió mantener tratamiento tópico con emolientes, esteroides tópicos (prednicarato y furoato de mometasona), flucoxacilina vía oral y antihistamínicos.

Se administró ciclosporina Neoral por vía oral en dos tomas, a dosis de 3 a 3,5 mg/kg/día por un lapso de 1 a 3 meses.



FIG. 1.—Caso 1. Oriana: 10 años de edad. Dermatitis atópica extensa, de 6 años de evolución. Izquierda: pretratamiento; derecha: 1 mes después del tratamiento.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con antecedentes de hepatopatía, cardiopatía y/o nefropatía y se eliminaron del protocolo aquellos pacientes que durante el tratamiento presentaron hepatopatía, cardiopatía y/o nefropatía.

Los siguientes parámetros fueron evaluados:

- Intensidad de la enfermedad, de acuerdo al porcentaje de superficie corporal afectada, de la siguiente manera: > 50% = 3 (intenso); 10-50% = 2 (moderado); < 10% = 1 (leve); 0% = 0 (ausente).
- Signos y síntomas: prurito, eritema, edema/pápulas, vesículas, descamación, excoiación y liquenificación, utilizando la siguiente escala: 3 = intenso; 2 = moderado; 1 = leve; 0 = ausente.

Se aplicó análisis de varianza de doble vía de Friedman y luego comparaciones múltiples *a posteriori* del recuento basal (de los signos y síntomas de los pacientes) y los recuentos obtenidos a la primera semana, cuarta semana y los 3 meses después. Todas las comparaciones resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Se utilizó el programa Statgraphics, versión 5.0.

RESULTADOS

Un total de 15 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica extensa que no habían respondido a tratamiento convencional fueron incluidos en el estudio realizado entre enero de 1994 y diciembre de 1996; todos los pacientes finalizaron el estudio.

El promedio de edad fue de 7,35 años y el intervalo estuvo entre los 4 y 14 años. El 27% de los pacientes pertenecían al sexo masculino y el 73% al sexo femenino. El inicio de la enfermedad varió desde los 4 meses hasta los 5 años, con un promedio de 2,71 años. Todos los casos tenían antecedentes familiares y/o personales de asma y/o rinitis. El porcentaje de superficie corporal afectada al inicio del tratamiento era en todos los casos mayor del 90%, con un porcentaje de afectación promedio del 94%. El control del prurito fue observado a partir de la primera semana, manteniéndose la mejoría hasta finalizar el mismo; el resto de los parámetros evaluados tuvieron un patrón de respuesta similar a la del prurito. En cuanto a la superficie corporal afectada observamos una disminución significativa ya que del 94% al inicio, disminuyó al mes de tratamiento al 30%.

En cinco de los pacientes (30%) se apreció recaída temprana al omitir el tratamiento después del primer mes, decidiéndose en estos casos prolongarlo hasta por 3 meses; en todos ellos la respuesta fue considerada buena durante el tratamiento y la recidiva era nuevamente observada después de suspender el mismo; pero es importante señalar que la intensidad de la afectación era menor con respecto a la afectación basal.

El resto de los pacientes fueron posteriormente controlados hasta por 15 meses y las recaídas que presentaron ocasionalmente fueron controladas con terapia convencional.

Los controles de la tensión arterial y de laboratorio no se modificaron fuera de los intervalos de normalidad.

No se apreciaron efectos secundarios de importancia y ningún paciente suspendió el tratamiento.

DISCUSIÓN

La dermatitis atópica es un proceso inflamatorio cutáneo común genéticamente determinado, el cual ocurre generalmente en la infancia, y la afectación varía desde formas leves a formas extensas de la enfermedad; el manejo de las formas extensas de la enfermedad es habitualmente insatisfactorio, motivo por el cual se plantean diversas opciones terapéuticas cuando nos presentamos ante estos casos.

CyA ha sido reportada como beneficiosa en trasplante de órganos y posteriormente en el manejo de algunas enfermedades dermatológicas graves o extensas tales como la psoriasis (12, 13), epidermolisis ampollosa adquirida (14, 15), pioderma gangrenosa (16, 17) y dermatitis atópica (18, 19), entre otras, cuando se utilizan dosis que van desde los 2 a 6 mg/kg/día.

Desde las primeras comunicaciones en el manejo de las formas extensas de dermatitis atópica en paciente adultos con bajas dosis de CyA la eficacia del fármaco ha sido obvia, si bien se reportan recaídas al suspender el tratamiento.

El mecanismo de acción de la CyA no está bien entendido todavía. *In vitro*, CyA inhibe el funcionamiento de los linfocitos T cooperadores, Th1 y Th2, los cuales producen interleucinas: Il-2, Il-3, Il-4, Il-5. Se cree que actúa en la regulación de esas interleucinas, restableciendo un adecuado balance de las poblaciones de los linfocitos T cooperadores e inhibiendo la síntesis de las interleucinas antes enumeradas. También se ha demostrado el bloqueo en la degranulación de basófilos y mastocitos y por ende inhiben las síntesis de Il-3 y Il-5 por esas células (9, 10).

CyA es una molécula lipofílica y la absorción de la vieja formulación es variable y puede ser afectada por diversos factores, tales como el flujo biliar, los alimentos y la motilidad gastrointestinal.

La experiencia con niños ha sido escasa; nosotros presentamos en 1990 la primera experiencia en cuatro pacientes con dermatitis atópica extensa tratados con la forma convencional de CyA a dosis de 3 a 3,5 mg/kg/día obteniendo excelentes resultados.

En el presente trabajo con la nueva formulación de la ciclosporina se obtuvo una rápida y efectiva respuesta

terapéutica desde la primera semana de tratamiento; en el 30% de los pacientes fue necesario mantener la droga hasta por 3 meses.

Si bien es cierto que en este grupo de pacientes que recaen tempranamente al suspender el tratamiento sucede lo mismo pese a prolongar la terapia por 3 meses, también es cierto que el nivel de extensión disminuyó en un porcentaje promedio de un 25%.

El resto de los pacientes han tenido un óptimo seguimiento, aunque han presentado brotes ocasionales de menor intensidad que han sido controlados con terapia convencional.

Hemos de señalar que a todos los pacientes se les indicó tratamiento adyuvante con esteroides tópicos, flucoxacilina, emolientes y antihistamínicos de primera generación.

En ningún caso tuvimos necesidad de suspender el tratamiento y sólo se observó cefalea ocasional y náuseas en tres pacientes.

Concluimos el presente trabajo señalando, en primer lugar, que la dermatitis atópica extensa es una patología de difícil tratamiento y que las alternativas terapéuticas que se nos ofrecen hasta el momento no son satisfactorias y en nuestra opinión la ciclosporina se presenta como una buena alternativa terapéutica en pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica extensa no controlados con terapia convencional cuando se utiliza por cortos períodos de tiempo, de 1 a 3 meses, a una dosis de 3 a 3,5 mg/kg/día. En segundo lugar hacemos hincapié en que lo que hace la ciclosporina es «sacar» al paciente del brote agudo permitiendo un manejo de la enfermedad menos agresivo después de mejorar, y en aquellos casos de recidiva temprana también es útil porque el grado de intensidad es menor que al inicio del tratamiento; en tercer lugar, la dermatitis atópica que se inicia en edad infantil tiene tendencia a evolucionar hacia la mejoría, a diferencia de la dermatitis atópica de inicio en edad adulta, y es así como pacientes del primer trabajo realizado en 1990 y algunos de los primeros pacientes del presente trabajo no presentaron nunca más brotes intensos de la enfermedad que anteriormente sí los tenían en forma permanente, por todo lo cual creemos que la ciclosporina Neoral a dosis de 3 a 3,5 mg/kg/día utilizada por un lapso de 1 a 3 meses en combinación con esteroides tópicos de mediana potencia, flucoxacilina, antihistamínicos y emolientes, en pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica extensa es capaz de «sacar» al paciente del brote intenso permitiendo un control posterior adecuado con terapias convencionales, permitiendo una mejor calidad de vida al paciente y sus familiares, todo ello favorecido por la evolución natural de la enfermedad.

En 7 años de experiencia no hemos tenido efectos secundarios de importancia; tan sólo los señalados anteriormente.

Abstract.—Ciclosporin A is a new therapeutic alternative used in severe cases of atopic dermatitis, in children as well as in adults, with excellent response and tolerance.

Here we report the cases of eight patients with an age range of 4 to 11 years and a diagnosis of severe atopic dermatitis who were administered Neoral (a new oral microemulsion formulation of cyclosporin A) at 3,5 mg/kg/day for a period of 4 weeks. There was an excellent therapeutic response without important adverse reactions.

We concluded that cyclosporin A microemulsion is an effective alternative for the management of severe atopic dermatitis in children.

Gonzales Otero F, Donelli de Pinedo E, Sáenz de Cantele AM^a. Oral cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis. Actas Dermosifiliograf 1999;90:517-521.

Key words: Severe atopic dermatitis. Cyclosporin. Children.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1980(suppl);92:44-7.
2. Gupta AK, Brown MD, Ellis CN, y cols. Cyclosporine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1245-56.
3. Champion RH, Parish WE. Atopic dermatitis. En: Champion RH, Burton JL, Ebling FJ. *Textbook of dermatology*. (5.^a ed). London: Blackwell Scientific Publications; 1992;589-611.
4. González F, Milella O, Seivane D, y cols. Ciclosporina sistémica en niños con dermatitis atópica intensa. *Dermatología Venezolana* 1992;30:7-10.
5. Guarneri B, Califano L, Cannavo SP, Vaccaro M. Cyclosporin A treatment of severe atopic dermatitis in a child (letter). *Pediat Dermatol* 1994;11:186.
6. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, y cols. Double-blind controlled, cross-over study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137-40.
7. Van-Joost T, y cols. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130:634-40.
8. Meinardi MM, Zonneveld IM, Boss JD. Cyclosporin A: a new therapeutic modality in the treatment of severe atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 1994(suppl);S5-S7.
9. Valdimarsson H. Cyclosporin A: the mechanism of action. *Journal of Dermatological treatment* 1994(suppl);S11-S2.
10. Raymond JP, Steimer JL, Niederberger W. On the dose dependency of cyclosporin A absorption and disposition in healthy volunteers. *J Pharmacocinetic Biopharm* 1989;16:331-53.
11. Kovarik JM, Mueller E, y cols. Bioequivalence of soft gelatin capsules and oral solution of a new cyclosporin formulation. *Pharmacotherapy* 1993;13:613-7.
12. Witkamp L, Zonneveld IM. Efficacy and tolerability of mul-

- tiple-dose SDZ IMM 125 in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:95-103.
13. Van Joost T, Bos JD, Heule F. Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;118:183-90.
 14. Merle C, Blanc D, Zultak M, Van Landuyt H, Drobacheff C, Laurente R. Intractable epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of cyclosporin A. *Dermatológica* 1990;181:44-7.
 15. Clement M, Ratnesar P, Thirumoorthy T, McGrath J, Black MM. Epidermolysis bullosa acquisita - a case with upper airways obstruction requiring tracheostomy and responding to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:548-51.
 16. Schmitt EC, Pigatto PD, Boneschi V, Bubola D, Finzi AF. Pyoderma gangrenosum treated with low-dose cyclosporin (letter). *Br J Dermatol* 1993;128:230-1.
 17. Kavanagh GM, Ross JS, Cronin E, Smith NP, Black MM. Recalcitrant pyoderma gangrenosum two cases successfully treated with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:49-52.
 18. Ross JS, Camp RD. Cyclosporin A in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):41-5.
 19. Van Joost T, Stolz E, Heule F. Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease. *Arch Dermatol* 1987;123:166-7.